

VU Research Portal

Microvascular dysfunction: cause of diabetes and diabetes-related complications

Emanuel, A.L.

2020

document version

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

citation for published version (APA)

Emanuel, A. L. (2020). *Microvascular dysfunction: cause of diabetes and diabetes-related complications*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

E-mail address:

vuresearchportal.ub@vu.nl

Chapter 10

Addendum

Dutch summay - Nederlandse samenvatting

List of publications

Acknowledgements - Dankwoord

About the author



Nederlandse Samenvatting

In deze Nederlandse samenvatting wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift en de interpretatie daarvan. Om het geheel in context te kunnen plaatsen wordt eerst een korte introductie van het onderwerp gegeven.

Dit proefschrift bestaat uit twee delen, waarin het niet goed functioneren van de kleinere vaten in het lichaam (*microvasculaire disfunctie*) bij mensen met suikerziekte (*diabetes*) centraal staat. In deel 1 hebben we gekeken naar de invloed van microvasculaire disfunctie op het ontstaan van diabetes. In deel 2 hebben we de invloed van gegeneraliseerde microvasculaire disfunctie op het ontstaan van centrale en perifere neurologische complicaties van diabetes onderzocht.

Introductie

In de afgelopen decennia is de prevalentie van obesitas wereldwijd toegenomen. Dit heeft ook geresulteerd in een exponentiele stijging van het aantal patiënten met type 2 diabetes. De etiologie van obesitas-geïnduceerde diabetes berust op twee belangrijke processen: 1. Het lichaam reageert niet goed op insuline (*insuline resistentie*). 2. Het lichaam produceert te weinig insuline (*β -cel disfunctie*). Insuline resistentie en β -cel disfunctie ontstaan door talrijke verstoringen, die het resultaat zijn van een inname van teveel suikers en vetten. Insuline resistentie kan in alle insuline gevoelige weefsels voorkomen. In de vaatwand leidt insuline resistentie onder andere tot verminderde vaatverwijding (*vasculaire insuline resistentie*). In deel 1 van dit proefschrift hebben we gekeken naar in de invloed microvasculaire disfunctie op het ontstaan van type 2 diabetes. Meer specifiek hebben we onderzocht of vasculaire insuline resistentie leidt tot problemen in de glucose-huishouding en of het verbeteren van spierperfusie een geschikte therapie is in diabetes. Hieronder geven we een kleine introductie in de begrippen microvasculaire functie en disfunctie en wordt een uitgebreidere beschrijving van vasculaire insuline resistentie gegeven.

Microvascular (dis)functie

De functie van de microcirculatie wordt gereguleerd door talrijke lokale en systemische stimuli, waaronder circulerende eiwitten en signalen vanuit het zenuwstelsel. Onder normale omstandigheden is er een goede balans tussen deze stimuli, wat resulteert in een adequate vaatweerstand en een juiste weefselperfusie. Dit is belangrijk voor een adequate uitwisseling van zuurstof, voedings- en afvalstoffen tussen bloed en weefsels. Deze balans kan verstoord

worden door obesitas- en diabetes-gerelateerde factoren, zoals een verhoogde hoeveelheid suiker (*hyperglycemie*) en 'slechte' vetten (*dislipidemie*) in het lichaam. Dit leidt tot een verhoogde vaatweerstand en verminderde vasculaire reactiviteit, de hoofdkenmerken van microvasculaire disfunctie. Een verhoogde vasculaire vaatweerstand op het niveau van de weerstandsarteriën verhoogt de perifere weerstand en dus de bloeddruk. Verminderde vasculaire reactiviteit van kleinere bloedvaten verminderd de weefselperfusie, hetgeen de functie van het weefsel kan schaden.

Vasculaire insuline resistentie

Eén specifiek voorbeeld van een dergelijke verminderde responsiviteit van kleinere bloedvaten is een verminderde reactie op insuline. In gezonde personen zorgt insuline via zijn directe binding aan de insuline-receptor op de endotheelcel voor de productie van stikstofdioxide (NO), hetgeen leidt tot vaatverwijding. Dit proces resulteert onder andere in toename van het aantal gelijktijdig doorbloede haarvaten en wordt *microvasculaire rekrutering* genoemd. Deze actie van insuline bevordert de extractie van glucose en insuline uit het capillaire bed van de skeletspier naar de interstitiële ruimte, wat resulteert in een verhoogde opname van glucose in de skeletspier. Bij insulineresistente personen, zoals mensen met obesitas, is dit proces verstoord. Er wordt gesuggereerd dat deze verminderde perfusie in deze personen kan bijdragen aan een verslechterde insuline-geïnduceerde glucoseopname.

Microvasculaire complicaties

Op lange termijn leidt diabetes niet alleen tot een verhoogde kans op hart en vaatziekten, maar ook microvasculaire complicaties aan onder andere ogen (*diabetische retinopathie*), nieren (*diabetische nefropathie*) en zenuwen (*diabetische polyneuropathie*). De term microvasculaire complicaties rechtvaardigt echter niet geheel de complexe pathofysiologie van deze complicaties. Lang bestaande diabetes kan leiden tot complicaties via hyperglycemie-geïnduceerde microvasculaire disfunctie, maar ook via directe hyperglycemie-geïnduceerde schade. De relatieve bijdragen van elk van deze mechanismen is verschillende tussen weefsels.

Polyneuropathie is waarschijnlijk de meest voorkomende, maar minst begrepen van de microvasculaire complicaties van diabetes. Hoewel polyneuropathie traditioneel beschouwd wordt als een microvasculaire complicatie van diabetes, is het zeer waarschijnlijk grotendeels het gevolg van directe hyperglycemische schade aan neurale cellen. Perifere neuronen hebben lange axonen, die veel energie verbruiken, waardoor ze gevoelig zijn voor de directe metabole effecten van hyperglycemie.

Diabetes-gerelateerde cognitieve dysfunctie, of “centrale neuropathie”, wordt over het algemeen niet beschouwd als een microvasculaire complicatie van diabetes. Echter, er is veel bewijs dat suggereert dat cerebrale microangiopathie ten grondslag ligt aan diabetes gerelateerde cognitieve disfunctie. In deel 2 van dit proefschrift hebben we de rol van microvasculaire schade en disfunctie in het ontstaan van zowel perifere als centrale (poli)neuropathie onderzocht.

Hoofdbevindingen

In **hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van de *contrast-enhanced ultrasound* (CEUS) techniek, die kan worden gebruikt voor de kwantificatie van weefselperfusie in verschillende organen, waaronder skeletspieren, vetweefsel, hersenen, nieren en lever. In dit proefschrift hebben we CEUS geïmplementeerd in verschillende onderzoeken om insuline-geïnduceerde doorbloeding in de skeletspier en vetweefsel te bepalen. Hoofdstuk 2 beschrijft onder andere de voor- en nadelen van CEUS en geeft tevens een overzicht van de verschillende mogelijkheden en belangrijke overwegen bij het gebruik van deze techniek in wetenschappelijk onderzoek.

In **hoofdstuk 3** geven we een overzicht van insuline-geïnduceerde doorbloeding in vetweefsel in gezonde en insulineresistente populaties en bespreken we de effecten hiervan op metabole insulinegevoeligheid. In gezonde, insuline-gevoelige personen zorgt insuline voor een toename in vetdoorbloeding via activering van het sympathische zenuwstelsel. Dit effect is verminderd bij mensen met overgewicht en patiënten met type 2 diabetes. Een afname van de insuline-geïnduceerde doorbloeding in vet kan effect hebben op de insulinegevoeligheid van het hele lichaam via een verminderde glucoseopname in vetcellen, een toename van ectopisch vet en disfunctie van de vet cellen door een tekort aan zuurstof. In het laatste deel van dit manuscript vermelden we een nieuwe hypothese, namelijk dat overvoeding via vasculaire insulineresistentie leidt tot veranderingen in insuline-gemedieerde doorbloeding van vet- en spierweefsel. We opperen dat een toename in vetperfusie en een afname in spierperfusie de skeletspier beschermt tegen de nadelige effecten van overvoeding en tegelijkertijd leidt tot de opslag van nutriënten in vetweefsel.

Om deze nieuwe hypothese te bevestigen, hebben we in **hoofdstuk 4** in gezonde slanke mannen de effecten van een hypercalorisch en daaropvolgend hypocalorisch dieet op vasculaire en metabole insuline gevoeligheid onderzocht. Gedurende het dieet werd metabole insulinegevoeligheid gemeten met de gouden standaard *clamp*-techniek en werd de CEUS techniek gebruikt om insuline-geïnduceerde doorbloeding in skeletspier en vetweefsel te meten. Het hypercalorische dieet had

geen effect op de metabole insulinegevoeligheid; óf glucose opname in de skeletspier wordt niet beïnvloed, óf een verhoogde glucose opname in vetweefsel compenseert voor een afname van glucose opname in de skeletspier. Deze laatste optie wordt ondersteund door een verschuiving in insuline-geïnduceerde weefselperfusie van skeletspier naar vetweefsel in combinatie met een toename in vetpercentage na het hypercalorische dieet.

In **hoofdstuk 5** hebben we vervolgens onderzocht of het verbeteren van perfusiedefecten in de skeletspier in type 2 diabetes de glucoseopname kan verbeteren. In een groep patiënten met type 2 diabetes werd in een *cross-over* onderzoek tweemaal de metabole insulinegevoeligheid gemeten, één keer met en één keer zonder gelijktijdige infusie van iloprost, een vaatverwijdend medicijn. Iloprost was inderdaad in staat om de perfusiedefecten (gedeeltelijk) te verbeteren, maar dit resulteerde niet in een toename van de glucose opname. We concluderen dat, in type 2 diabetes, een acute toename van de doorbloeding van de skeletspieren tijdens infusie van insuline de glucose opname niet verbetert. Deze gegevens suggereren dat een verminderde perfusie niet de beperkende factor is voor glucose opname in type 2 diabetes.

In **hoofdstuk 6** hebben we onderzocht of een sportprogramma gedurende 12 weken in staat is de metabole insulinegevoeligheid te verbeteren en of deze verbeteringen gedeeltelijk worden verklaard door een toename in insuline-geïnduceerde doorbloeding in de skeletspier. Het sportprogramma zorgde voor een daling in lichaamsgewicht en vetpercentage en een stijging in de opname van glucose kort na de start van de insuline infusie. Er werden echter geen veranderingen in insuline-geïnduceerde doorbloeding gedetecteerd. De snelle toename in glucose opname wordt dus niet verklaard door een verbetering van de skeletspier perfusie, maar zou het gevolg kunnen zijn van een verbetering in het transport van insuline over de bloedvaten. Dit zal in toekomstig onderzoek verder onderzocht moeten worden.

Het tweede deel van dit proefschrift bevat hoofdstuk 7 en 8, die zich richten op de impact van microvasculaire disfunctie op perifere en centrale neurologische complicaties van diabetes. In **hoofdstuk 7** werd microvasculaire disfunctie cross-sectioneel beoordeeld in gezonde controles, cryptogene axonale polyneuropathiepatiënten en type 2 diabetespatiënten met en zonder polyneuropathie. In dit onderzoek laten we zien dat de functie van de microcirculatie in de huid niet afwijkend is in patiënten met cryptogene axonale polyneuropathie. Daarnaast vertonen patiënten met type 2 diabetes, ongeacht de aanwezigheid van polyneuropathie, een verminderde endotheel-afhankelijke vaatverwijding van de kleine huidvaten. Deze gegevens suggereren dat een verminderde vaatfunctie in type 2 diabetes niet bijdraagt aan de ontwikkeling van polyneuropathie in deze populatie.

In **hoofdstuk 8** onderzochten we de invloed van microvasculaire schade en disfunctie op cognitieve achteruitgang bij type 1 diabetes. In type 1 diabetes patiënten met proliferatieve retinopathie is de aanwezigheid van witte stof afwijkingen en een verminderde functie van de kleine vaten in de huid voorspellend voor een slechtere algemene cognitie in de loop van de tijd. De relatie tussen witte stof afwijkingen en cognitieve achteruitgang was significant afgenomen bij een correctie voor vaatfunctie, hetgeen suggereert dat gegeneraliseerde microvasculaire disfunctie ten minste gedeeltelijk ten grondslag ligt aan witte stof afwijkingen-geassocieerde cognitieve achteruitgang.

Conclusie

In dit proefschrift hebben we gekeken naar de invloed van insuline-geïnduceerde doorbloeding van spier- en vetweefsel op metabole insulinegevoeligheid bij gezonde personen en type 2 diabetes patiënten. De belangrijkste vragen uit dit proefschrift zijn:

- 1) is vasculaire insulineresistentie een vroeg verschijnsel in het ontstaan van obesitas? En zo ja, is vasculaire insulineresistentie schadelijk of juist gunstig is voor de menselijke gezondheid?
- 2) is insuline-geïnduceerde doorbloeding van spierweefsel verslechterd in type 2 diabetes? En zo ja, kan farmacologische verbetering van deze doorbloeding leiden tot een verbetering in metabole insulinegevoeligheid?

Vasculaire insulineresistentie als beschermend mechanisme

In dit proefschrift onderzochten we of vasculaire insulineresistentie een vroeg fenomeen is in het ontstaan van obesitas en of het een beschermend effect heeft op celbeschadiging geïnduceerd door nutriënten. Eerder werd al voorgesteld dat insulineresistentie weefsels beschermt tegen glucose-geïnduceerde oxidatieve schade. In overeenstemming met deze theorie komen diabetes-gerelateerde microvasculaire complicaties voor in weefsels met insuline-onafhankelijke glucoseopname. Deze weefsels hebben niet het vermogen om zichzelf te beschermen tegen glucotoxiciteit door insulineresistentie te ontwikkelen. De invloed van vasculaire insulineresistentie in de preventie van metabole intracellulaire stress werd echter niet eerder onderzocht, ondanks een ruim theoretisch kader. Endotheelcellen zijn gevoelig voor vroege veranderingen als reactie op een hypercalorisch dieet, omdat circulerende hormonen, ontstekingscellen en vrije vetzuren het vaatstelsel kunnen bereiken zonder een barrière te passeren. Daarnaast werd in muizen op een hoog-vet dieet een

verschil gevonden in het moment van ontstaan van insuline resistentie per weefsel, waarbij insuline resistentie in endotheelcellen ontstond, voordat dit werd aangetoond in levercellen, vetcellen en spiercellen. In dit proefschrift hebben we onderzocht of deze hypothese en de resultaten van dierstudies kunnen worden vertaald naar mensen. Gezonde, slanke, jonge mannen werden 4 weken lang blootgesteld aan een hypercalorisch dieet, hetgeen leidde tot veranderingen in de verdeling van het bloedvolume van skeletspieren naar vetweefsel. Hoewel niet door ons gemeten, kan dit hebben geleid tot een verhoogde opname van insuline gestimuleerde glucose in adipocyten. Bij insulineresistente personen is een verminderde bloedtoevoer naar vetweefseldepots een belangrijke factor in de verslechtering van de insuline-gemedieerde glucoseopname *in vivo* in zowel subcutane als viscerale vetdepots. De door insuline gestimuleerde glucoseopname in adipocyten tijdens de vroege stadia van overvoeding is echter nog niet eerder onderzocht. Ervan uitgaande dat de insulinegevoeligheid van vetweefsel behouden blijft in het vroege stadium van overvoeding, zoals is aangetoond in dierstudies, verhoogde de bloedstroom van vetweefsel en dus kan de toediening van insuline en glucose inderdaad de opname van glucose verhogen. Het onderliggende mechanisme waarmee overvoeding tot bloedstromingsverschuivingen kan leiden, wordt uitvoerig besproken in hoofdstuk 3. De resultaten uit hoofdstuk 4 bevestigen een defect in insuline-geïnduceerde vaatverwijding van spierarteriolen na het hypercalorische dieet. Dit werd echter niet bevestigd door *in vivo* metingen met de CEUS. Dit kan een gevolg zijn van de methodologische tekortkomingen van de CEUS-techniek, waaronder een hoge dagelijkse variatie, of kan verklaard worden door een verschil in vaten weerstandsvaten zijn dan pre-capillaire arteriolen en daarom relevanter zijn voor bloeddrukregulering dan microvasculaire rekrutering in skeletspieren.

Vasculaire insulineresistentie – een therapeutisch doelwit

Bij patiënten met obesitas is de insuline-geïnduceerde doorbloeding van de skeletspier verminderd in vergelijking met gezonde personen. Hoewel door velen wordt aangenomen dat vergelijkbare stoornissen aanwezig zijn bij patiënten met type 2 diabetes, werd dit niet eerder empirisch bevestigd. We laten zien dat bij diabetes type 2 patiënten insuline-geïnduceerde doorbloeding van de skeletspier niet alleen is verminderd, maar dat infusie van insuline zelfs resulteert in een afname van het bloedvolume. Dit is een nieuwe bevinding, die aangeeft dat er in type 2 een toename van vasculaire insuline resistentie heeft plaatsgevonden ten opzichte van mensen met obesitas alleen. Daarnaast laten we zien dat gelijktijdige infusie met iloprost de perfusie van de spier verbeterd, maar dat dit niet zorgt voor herstel in perifere glucoseopname of onderdrukking van endogene glucoseproductie zoals door ons werd verwacht. In theorie is het verhogen van de doorbloeding van skeletspieren alleen

nuttig in omstandigheden waarbij de levering van insuline of glucose naar de microcirculatie een beperkend factor voor de glucose opname is. Echter, dit is niet het geval in situaties waarin de glucoseopname beperkt wordt door andere verzadigbare processen. In muizen en mensen met een goede insulinegevoeligheid van de spiercel lijkt doorbloeding van belang te zijn. Echter, de huidige literatuur geeft geen uitsluitsel over de snelheidsbepalende stappen in glucoseopname tijdens de ontwikkeling van insulineresistentie. Samengevat suggereren onze gegevens in combinatie met huidige literatuur dat insuline-geïnduceerde skeletspierperfusie in fysiologische situaties bijdraagt tot postprandiale glucose opname, maar dat dit is niet het geval bij type 2 diabetes patiënten. Dit betekent niet dat we een mogelijke rol voor geneesmiddelen, die gericht zijn op het verbeteren van de perfusie bij de behandeling van type 2 diabetes, volledig kunnen afschrijven. Verschillende opties zouden verder onderzocht kunnen worden. Ten eerste kunnen we op basis van onze gegevens niet uitsluiten dat chronische stimulatie van weefselperfusie indirect de glucoseopname kan verbeteren, zoals is waargenomen bij chronische behandeling met beraprost-natrium bij muizen. Bijvoorbeeld langdurige versterking van de perfusie van vetweefsel kan de lipotoxiciteit verminderen en daardoor de insulinegevoeligheid op de lange termijn verbeteren. Ten tweede zouden combinatietherapieën gericht op het verbeteren van weefselperfusie in combinatie met het verbeteren van de insulinegevoeligheid van de spiercel ook effectief kunnen zijn. En zou het verhogen van de skeletspierperfusie ook aantrekkelijker zijn bij personen met een al betere insulinegevoeligheid van de spiercel, zoals obese niet-diabetische patiënten. Tevens kan het verbeteren van de weefselperfusie ook andere gezondheidsvoordelen hebben naast het verbeteren van de glucose opname in, bijvoorbeeld door te zorgen voor de aanwas van voldoende zuurstof en andere essentiële voedingsstoffen. Ten slotte kunnen iloprost en andere NO-stimulators / donoren de kans op macrovasculaire complicaties van diabetes, zoals een hartinfarct, herseninfarct en perifere arteriële ziekte, mogelijk verminderen door zowel hypertensie als atherosclerose te voorkomen.

